

# Hubungan Antara Kadar Besi Darah dan Keparahan Vitiligo di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Sibero HT

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

## Abstrak

Latar belakang: Vitiligo adalah suatu kelainan pigmen dapatkan ditandai bercak putih berbatas tegas pada membrane mukosa dan kulit. Kehilangan melanosit dari lesi kulit diperkirakan penyebab bercak putih. Penyebab pasti belum diketahui, salah satunya adalah defek enzim pada jalur melanogenesis. Peran tembaga telah ditemukan. Tembaga adalah substansi penting dari tirosinase yang merupakan enzim katalitik, diketahui sebagai pemeran utama pada proses melanogenesis. *Trace element* seperti besi juga telah dilaporkan berpengaruh pada pembentukan pigmen dalam kasus vitiligo. Hubungan besi/tembaga dapat mempengaruhi metabolisme tembaga. Studi pendahuluan menemukan bahwa kadar tembaga darah menurun pada 60% kasus vitiligo dan kadar besi darah menurun pada 12% kasus vitiligo. Tujuan: mengamati kadar besi darah pada pasien vitiligo dan mengamati pengaruh kadar besi darah terhadap keparahan vitiligo di RSUPM Palembang. Design dan Metoda: Desain penelitian adalah analitik laboratorik observasional dengan potong lintang. Sampel dikumpulkan mulai bulan Mei sampai oktober 2012 di poli kulit rawat jalan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Seluruh pasien diukur dengan menilai kadar besi darah dan keparahan klinis vitiligo dengan membuat scoring sesuai vitiligo area scoring indeks (VASI). Total dari 8 pasien yang memenuhi kriteria inklusi diikutsertakan dan di random sampling kemudian dianalisis. Hasil: Rerata total skor VASI kadar besi darah normal adalah  $33,76 \pm 14,31$  dan rerata total skor VASI kadar besi darah yang menurun adalah  $58,08 \pm 21,06$ . Ada perbedaan bermakna antara total skor VASI pasien vitiligo yang kadar besi darahnya normal dengan pasien vitiligo yang kadar besi darahnya menurun ( $p=0,000$ ). Analisis korelasi dan regresi multiple menunjukkan bahwa ada hubungan kadar besi darah dengan keparahan vitiligo ( $p=0,043$ ). Kesimpulan: Ada hubungan antara kadar besi darah dengan keparahan vitiligo. [JuKe Unila 2013;3(2):17-24].

**Kata kunci:** kadar besi darah, keparahan vitiligo, vitiligo

## Pendahuluan

Vitiligo adalah kelainan pigmentasi dapatkan kronik yang mengenai kulit dan mukosa, disebabkan oleh gangguan sistem melanosit secara keseluruhan, ditandai dengan *patch* depigmentasi berbatas tegas yang membesar perlahan dan secara bersamaan dapat terjadi pembentukan lesi baru. Predileksi vitiligo sering didapatkan pada periorifisial, wajah, genital, membran mukosa, permukaan ekstensor, tangan dan kaki. (Sehgal & Srivastava, 2006; Halder & Taliaferro, 2008; Eskandani dkk., 2010).

Prevalensi vitiligo di seluruh dunia adalah 0,1-2%. Angka kejadian di Amerika Serikat adalah 1% (Halder & Taliaferro, 2008). Angka kejadian vitiligo di bagian IKKK RSUPMH pada tahun 2009 adalah 37 kasus, tahun 2010 adalah 32 kasus dan tahun

2011 adalah 31 kasus.

Patogenesis vitiligo sampai saat ini belum jelas. Vitiligo adalah kelainan poligenik multifaktorial dengan patogenesis kompleks. Penyebab pasti penyakit ini belum diketahui, tetapi terdapat beberapa teori menjelaskan tentang hilangnya melanosit epidermal pada vitiligo, salah satunya adalah *defect* enzim tirosinase jalur melanogenesis (Halder & Taliaferro, 2008; Eskandani dkk., 2010; Alikhan dkk., 2011).

Peran nutrisi sebagai terapi tambahan pada vitiligo telah lama ditekankan, terlebih di negara-negara berkembang di mana anak-anak kurang gizi rentan untuk berkembangnya vitiligo. Menejemen konservatif pada vitiligo tahap awal dengan pemberian vitamin, *trace element* dan suplemen protein yang memadai sering

membuat proses penyakit vitiligo menjadi stabil, terutama pada anak-anak (Sehgal & Srivastava, 2006).

Para peneliti terdahulu banyak melihat aspek intraseluler melanosit secara imunohistokimiawi. Peran tembaga terbukti pada tirosinase dalam proses melanogenesis. Peneliti lainnya menyebutkan peran beragam ion selain Cu, ialah; Fe, Zn, Co, Ni, Mg, dan Ca pada proses melanogenesis. Mekanisme vitiligo dalam melanogenesis disebabkan defek *cuprotyrosinase* sehingga tidak terbentuk pigmen. Kehilangan pigmen ini diduga karena terjadi penurunan kadar besi darah. Pada proses melanogenesis, melanin dibentuk dari tirosin dengan bantuan enzim tirosinase (*cuprotirosinase*) melalui proses kompleks di dalam melanosit, kemudian di transfer dan deposisi pada lapisan epidermal dan dermal (Bleehen & Anstey, 2004; Eskandani dkk., 2010; Djauhari, 2012).

Peran tembaga telah diperdebatkan dalam melanogenesis. Behl, 1994 meneliti kadar tembaga serum, dan menemukan kadar tembaga serum rendah pada 60% dari kasus vitiligo. Tembaga merupakan bahan penting dari tirosinase yaitu suatu enzim katalitik, yang dikenal paling berperan dalam proses melanogenesis (Sehgal & Srivastava, 2006).

Tembaga (Cu) adalah *trace element* esensial bagi manusia dan hewan, yang tidak dapat dihasilkan oleh tubuh sendiri, dan perlu asupan dari luar tubuh. Walaupun sedikit jumlahnya, Cu dalam tubuh manusia merupakan komponen penting dari beberapa enzim penting. Salah satu enzim ialah tirosinase yang terlibat dalam pembentukan melanin, yaitu pigmen kulit yang membantu perlindungan terhadap bahaya sinar surya. Tembaga mutlak diperlukan untuk proses enzimatik tirosinase yang merubah tirosin menjadi melanin dalam melanogenesis melanosit, dan enzim ini diistilahkan sebagai *cuprotyrosinase* atau *metallotyrosinase*. Kebutuhan tembaga intra-melanosit akan menurun sebagai akibat dari penurunan aktivitas *cuprotyrosinase* (enzim terkait

tembaga), oleh karena itu sangat diperkirakan akan terjadi juga penurunan kadar tembaga ekstraseluler dan dalam darah. Namun demikian, hubungan tembaga di dalam melanopatogenesis pada kejadian vitiligo belum banyak diketahui, terutama keberadaannya baik secara ekstraseluler maupun kadarnya dalam darah. Kerusakan *cuprotyrosinase* pada jalur melanogenesis berdampak penting dalam patogenesis vitiligo (Eskandani dkk., 2010; Djauhari, 2012).

Besi adalah komponen micronutrien penting dalam membentuk protein dan mengaktifkan enzim metabolisme pada semua kehidupan organisme. Hal ini disebabkan besi merupakan elemen kunci dalam hampir semua organ makhluk hidup. Pada manusia besi merupakan komponen penting dari ratusan protein dan enzim. Besi berperan dalam melanogenesis dengan cara berinteraksi dengan tembaga dalam hal aktivitas enzim tirosinase pada proses pembentukan pigmen (Eskandani dkk., 2010).

Besi darah dan tembaga dalam darah adalah logam yang mempunyai peran penting dalam tubuh. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa status besi mempengaruhi beberapa *trace element* salah satunya tembaga. Besi mempengaruhi bioavailabilitas dari tembaga. Tembaga berperan penting dalam darah sebagai sistem enzim salah satunya sebagai enzim tirosinase. Tembaga di dalam plasma darah dalam bentuk ikatan protein-tembaga kompleks. Interaksi tembaga dan besi dalam darah terutama dalam haemopoiesis. Tembaga berperan dalam optimalisasi besi dalam pembentukan sel darah muda (Onwuka dkk., 2000). Tembaga berperan dalam penggunaan besi dengan membawa ceruplasmin oksidase. Interaksi antara besi dan tembaga ini telah didemonstrasikan secara *in vitro* pada model. Peningkatan konsentrasi ceroplasmin pada kekurangan besi menunjukkan peran pentingnya

ceroplasmin pada pembentukan sel darah merah. Besi dan tembaga dalam tubuh saling berinteraksi secara sinergis dalam hal kuantitasnya, dimana bila besi dalam darah turun maka tembaga dalam darah juga akan menurun dan sebaliknya. Bila tembaga dalam darah turun maka bahan untuk mengaktifkan pembentukan pigmen (*cuprotyrosinase*) turun sehingga produksi pigmen tidak terjadi atau menurun. Semakin rendah kadar besi darah maka akan semakin rendah tembaga dalam darah sehingga lesi vitiligo semakin luas. Besi berperan dalam melanogenesis dengan cara berinteraksi dengan tembaga dalam hal aktivitas enzim tirosinase pada proses pembentukan pigmen (Nielsen & Zimmerman, 1981; Fox, 2003; Eskandani dkk., 2010).

Data penelitian mengenai hubungan kadar besi darah dengan keparahan vitiligo masih belum pernah diteliti sebelumnya. Menurut penelitian retrospektif dan rancangan potong lintang yang dilakukan oleh Gonul dkk. tahun 2012, menyatakan bahwa terjadi penurunan kadar besi darah pada pasien vitiligo, tetapi hubungannya masih belum jelas diketahui (Gonul dkk., 2012). Penelitian potong lintang dilakukan Mansur dkk. tahun 2010, menyatakan bahwa kadar besi darah pada pasien vitiligo dan kontrol sehat adalah sama (Mansur dkk., 2010). Berdasarkan perbedaan peran besi pada vitiligo masih kontroversi sehingga peneliti ingin meneliti hubungan antara kadar besi darah dan keparahan vitiligo.

## Metode

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian observasional analitik laboratorik dengan rancangan *potong lintang*. Penelitian dilakukan di Poliklinik IKKK divisi Dermato-Kosmetologi Departemen IKKK RSUP MH dan Laboratorium klinik RSUP MH Palembang. Penelitian dilakukan sejak tanggal Mei 2012 sampai dengan Oktober 2012. Populasi penelitian adalah semua

pasien vitiligo. Sampel penelitian adalah semua pasien vitiligo yang memenuhi kriteria inklusi dan menolak kriteria eksklusi.

Hasil perhitungan dengan rumus besar sampel adalah 34 orang, *drop out* minimal 15%, sehingga jumlah sampel adalah 40 orang. Penelitian pendahuluan ini dibutuhkan minimal tujuh sampel.

Sampel penelitian diambil dengan cara consecutive random sampling. Seluruh pasien vitiligo yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi dimasukkan menjadi sampel penelitian sampai seluruh jumlah sampel terpenuhi.

## Seleksi Subjek Penelitian

Kriteria inklusi penelitian ini adalah:

- a. Pasien didiagnosis vitiligo berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik.
- b. Semua pasien yang bersedia ikut penelitian dengan menandatangani persetujuan setelah penjelasan.

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah:

- a. Pasien yang didiagnosis vitiligo namun dalam anamnesis disertai dengan kelainan lain seperti tiroiditis, diabetes melitus atau kelainan autoimun lain.
- b. Pasien yang didiagnosis vitiligo sedang mendapat terapi besi.

Seluruh data dicatat pada status penelitian, dikoreksi dan diberi kode untuk masing-masing pertanyaan. Selanjutnya dilakukan entri ke dalam komputer dengan menggunakan program statistik.

Data numerik disajikan dalam bentuk tabel dan narasi. Data kualitatif disajikan dalam bentuk proporsi atau persentase.

Analisis inferensial yang digunakan pada penelitian ini adalah:

- a. Data kategorik digunakan Uji chi square.
- b. Data numerik digunakan t Test, analisis univariat, bivariat dan multivariat atau regresi logistik.

## Hasil

Pada penelitian ini, dari sejumlah total 53 subjek penelitian, usia minimum pasien vitiligo 10 tahun dan usia maksimum 75 tahun. Sebagian besar usia pasien berkisar antara 43-53 tahun sebanyak 15 (28,3%). Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan usia disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1. Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan usia**

Usia	N	%
10 - 20 tahun	5	9.4
32 - 42 tahun	13	24.5
43 - 53 tahun	15	28.3
54 - 64 tahun	12	22.6
65 - 75 tahun	8	15.1
Total	53	100.0

Pada penelitian ini, dari sejumlah total 53 subjek penelitian, jumlah subjek penelitian dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 25 (47,2%) sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 28 (52,8%). Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin disajikan pada Tabel 2.

**Tabel 2. Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin**

Jenis Kelamin	n	%
Laki - laki	25	47.2
Perempuan	28	52.8
Total	53	100.0

Pada penelitian ini, sebagian besar tempat kerja berada didalam ruangan sebanyak 45 (84,9%). Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan tempat kerja disajikan pada Tabel 3

**Tabel 3. Distribusi frekuensi penelitian berdasarkan Tempat Kerja**

Tempat Kerja	n	%
Dalam ruangan	45	84.9
Luar ruangan	81	5.1
Total	53	100.0

Pada penelitian ini, sebagian besar durasi penyakit berkisar antara 1-4 tahun sebanyak 45 (84,9%). Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan durasi penyakit disajikan pada Tabel 4.

**Tabel 4. Distribusi frekuensi penelitian berdasarkan durasi penyakit**

Durasi Penyakit	n	%
1 - 4 tahun	45	84.9
17 - 20 tahun	81	5.1
Total	53	100.0

Pada penelitian ini, sebagian besar pasien tidak mempunyai riwayat keluarga sebanyak 37 (69,8%). Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan riwayat keluarga disajikan pada Tabel 5

**Tabel 5. Distribusi frekuensi penelitian berdasarkan riwayat keluarga**

Riwayat Keluarga	N	%
Tidak ada riwayat keluarga	37	69.8
Ada riwayat keluarga	16	30.2
Total	53	100.0

Pada penelitian ini, sebagian besar indeks massa tubuh dalam kategori *overweight* sebanyak 27 (65,9%). Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan indeks massa tubuh disajikan pada Tabel 6.



**Tabel6. Distribusi frekuensi penelitian berdasarkan indeks massa tubuh**

<b>Indeks Massa Tubuh</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>Underweight</i>	5	9.4
<i>Healthyweight</i>	13	24.5
<i>Overweight</i>	27	50.9
<i>Heavily overweight</i>	8	15.1
Total	53	100

Pada penelitian ini, kadar besi darah dikategorikan menjadi 2 kategori normal (61-157 µg/dl) dan rendah (<61 µg/dl). Sebagian besar pasien vitiligo mempunyai kadar besi darah rendah sebanyak 35 (6%). Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan kadar besi darah disajikan pada Tabel 7.

**Tabel7. Distribusi frekuensi penelitian berdasarkan kadar besi darah**

<b>Kadar Besi Darah</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Normal	18	34.0
Rendah	35	66.0
Total	53	100

Pada penelitian ini, total skor VASIdikategorikan berdasarkan kuartil yaitu ringan (1-25), sedang (26-50) dan berat (>50). Dari hasil penelitian didapatkan pasien vitiligo yang mempunyai total skor VASI ringan sebanyak 13 (24,5%) sedangkan total skor VASI sedang dan berat masing-masing sebanyak 20 (37,7%) Distribusi frekuensi subjek penelitian berdasarkan total skor VASIdisajikan pada Tabel 8.

**Tabel8. Distribusi frekuensi penelitian berdasarkan total skor VASI**

<b>Total Skor VASI</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ringan	13	24.5
Sedang	20	37.7
Berat	20	37.7
Total	53	100

Dari hasil penelitian perbedaan rerata total skor VASI berdasarkan kadar besi darahdidapatkan rerata total skor VASI pada kadar besi darah normal yaitu  $33,76 \pm 14,31$  dan rerata total skor VASI pada kadar besi darah rendah yaitu  $58,08 \pm 21,06$ . Analisis menggunakan uji independent t-test, perbedaan tersebut didapatkan bermakna ( $p=0,000$ ). Hasil statistik perbedaan rerata total skor VASI berdasarkan kadar besi darah disajikan pada Tabel 9.

**Tabel9. Perbedaan Rerata Total Skor VASI Berdasarkan Kadar Besi Darah**

<b>Kadar Besi Darah</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Normal	$33,76 \pm 14,31$	- 4,394	<b>0,000</b>
Rendah	$58,08 \pm 21,06$		

Berdasarkan hasil uji chi-square hubungan antara kadar besi darah dengan total skor VASI didapatkan pasien yang mempunyai kadar besi darah rendah dan total skor VASI nya berat sebanyak 16 (45,7%). Hasil uji statistik didapatkan  $p=0,043$  ( $p<0,05$ ), hal ini menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara kadar besi darah dengan total skor VASI. Hasil statistik hubungan kadar besi darah dengan total skor VASI disajikan pada Tabel 10.

**Tabel 10 Hubungan Kadar Besi Darah dengan Total Skor Vasi**

Kadar Besi Darah	Total Skor VASI						Total		p
	Ringan		Sedang		Berat				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Normal	8	44,4	6	33,3	4	22,2	18	100	0,043
Rendah	5	14,3	14	40,0	16	45,7	35	100	
Total	13	24,5	20	37,3	20	37,7	53	100	

## Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik laboratorik dengan rancangan potong lintang. Penelitian ini dilakukan mulai Mei sampai dengan Oktober 2012. Teknik pengambilan sampel dilakukan secara *random sampling*. Delapan pasien vitiligo di poliklinik IKKK Divisi Dermato-Kosmetologi RSUP MH Palembang yang memenuhi criteria penerimaan dan penolakan dimasukkan sebagai subjek penelitian. Semua subjek penelitian dilakukan penilaian keparahan vitiligo dengan metoda VASI, pemeriksaan kadar besi darah secara laboratorik dan pengisian status penelitian serta dihitung tingkat keparahan vitiligo berdasarkan total skor VASI.

Pada penelitian ini, dari sejumlah total 53 subjek penelitian, usia minimum pasien vitiligo 10 tahun dan usia maksimum 75 tahun. Sebagian besar usia pasien berkisar antara 43–53 tahun sebanyak 15 (28,3%). Vitiligo secara umum berawal pada masa anak atau dewasa muda, dapat terjadi di semua usia, dengan onset puncak usia 10–30 tahun. Vitiligo banyak terjadi pada usia di bawah 20 tahun, tetapi juga dapat terjadi pada usia lanjut (Nicolaidou dkk., 2011). Prevalensi puncak pada perempuan adalah dekade pertama, sedangkan prevalensi puncak pada laki-laki adalah dekade kelima (Halder & Taliaferro, 2008).

Pada penelitian ini, dari sejumlah total 53 subjek penelitian, jumlah subjek penelitian dengan jenis kelamin laki-laki

sebanyak 25 (47,2%) sedangkan jenis kelamin perempuan sebanyak 28 (52,8%). Penyakit kulit ini tidak dipengaruhi ras tertentu atau jenis kelamin, tetapi perempuan lebih banyak mencari pengobatan dengan alasan kosmetik (Halder & Taliaferro, 2008).

Pada penelitian ini, sebagian besar tempat kerja berada di dalam ruangan sebanyak 45 (84,9%). Vitiligo merupakan penyakit kulit dan membran mukosa kronis yang terjadi akibat destruksi melanosit, dengan karakteristik makula depigmentasi, faktor predisposisi multifaktorial dan salah satu faktor pencetus adalah terbakar matahari (Halder & Taliaferro, 2008).

Pada penelitian ini, sebagian besar durasi penyakit berkisar antara 1–4 tahun sebanyak 45 (84,9%). Penelitian Gonul dkk. menyatakan durasi penyakit pasien vitiligo 1 bulan sampai 33 tahun dengan rerata 42 bulan (Gonul dkk., 2012).

Pada penelitian ini, sebagian besar pasien tidak mempunyai riwayat keluarga sebanyak 37 (69,8%). Pasien dengan riwayat keluarga vitiligo mempunyai rerata awitan lebih dini menderita vitiligo (Halder & Taliaferro, 2008). Penelitian Gonul dkk. menyatakan 24,8% pasien vitiligo memiliki riwayat keluarga (Gonul dkk., 2012).

Pada penelitian ini, kadar besi darah dikategorikan menjadi 2 kategori normal (61–157 µg/dl) dan rendah (<61 µg/dl). Sebagian besar pasien vitiligo mempunyai kadar besi darah rendah sebanyak 35 (6%). Penelitian retrospektif dan rancangan potong lintang yang dilakukan oleh Gonul dkk. (2012), menyatakan bahwa terjadi

penurunan kadar besi darah pada pasien vitiligo 9 (12%). Penelitian potong lintang dilakukan Mansur dkk. (2010), menyatakan kadar besi darah pasien vitiligo dan pasien kontrol sehat adalah sama (Mansur dkk., 2010).

Keparahan vitiligo pada subjek penelitian dinilai menggunakan VASI yang digunakan oleh Kawakami & Hashimoto pada tahun 2011 (Kawakami & Hashimoto, 2011). Pada penelitian ini, peneliti mengusulkan total skor VASI dikategorikan berdasarkan kuartil yaitu ringan (1–25), sedang (26–50) dan berat (>50). Hasil penelitian didapatkan pasien vitiligo yang mempunyai total skor VASI ringan sebanyak 13 (24,5%) sedangkan total skor VASI sedang dan berat masing-masing sebanyak 20 (37,7%). Dari hasil penelitian perbedaan rerata total skor VASI berdasarkan kadar besi darah didapatkan rerata total skor VASI pada kadar besi darah normal yaitu  $33,76 \pm 14,31$  dan rerata total skor VASI pada kadar besi darah rendah yaitu  $58,08 \pm 21,06$ . Analisis menggunakan uji independent t-test, perbedaan tersebut didapatkan bermakna ( $p=0,000$ ).

Berdasarkan hasil uji chi-square hubungan antara kadar besi darah dengan total skor VASI didapatkan pasien yang mempunyai kadar besi darah rendah dan total skor VASI nya berat sebanyak 16 (45,7%). Hasil uji statistik didapatkan  $p\text{ value}=0,043$  ( $p<0,05$ ), hal ini menunjukkan ada hubungan yang bermakna antara kadar besi darah dengan total skor VASI.

Penelitian ini merupakan penelitian berbasis rumah sakit, bukan penelitian berbasis populasi. Penelitian ini hanya dilakukan terbatas pada satu senter (Poliklinik Bagian/Departemen IKKK RSUP MH Palembang) saja. Selain itu, diagnosis vitiligo hanya ditegakkan berdasar klinis, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan lampu wood, namun peneliti telah mengeklusikan faktor-faktor yang berpengaruh dalam etiopatogenesis vitiligo.

Simpulan, rerata total skor VASI pada kadar besi darah normal yaitu  $33,76 \pm 14,31$  dan rerata total skor VASI pada kadar besi darah rendah yaitu  $58,08 \pm 21,06$ . Terdapat perbedaan rata-rata kadar besi darah berdasarkan total skor VASI  $p=0,000$ . Ada hubungan yang bermakna antara kadar besi darah dengan keparahan vitiligo  $p=0,043$ . Penelitian lebih lanjut disarankan dengan jumlah sampel lebih besar termasuk penelitian uji klinik multi senter dan dengan populasi berbeda yaitu penelitian berbasis populasi.

### Daftar Pustaka

- Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. 2011. Vitiligo: A comprehensive overview introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol*, 65(3). hlm.1473-91.
- Anstey AV. 2010. Disorders of skin colour. Dalam: Burns T dkk, editor. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8th ed. Chichester: Blackwell Publishing Ltd, pp.58.46-58.49.
- Djauhari T. 2012. Hubungan antara kadar tembaga darah dan penggunaan jenis kontrasepsi oral pada pasien melasma. Disertasi Program Pasca Sarjana. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, dkk. 1996. Guidelines of care for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 35, 620-6.
- Eleftheriadou V, Whitton ME, Gawkrödger DJ, Batchelor J, Corne J, Lamb B, dkk. 2011. Future research into the treatment of vitiligo: Where should our priorities lie? Results of the vitiligo priority setting partnership. *BJD*. 164:530-6.

- Eskandani M, Golchai J, Pirooznia N, Hasannia S. 2010. Oxidative stress level and tyrosinase activity in vitiligo patients. *Indian J Dermatol*. 55(1):15-9.
- Fox PL. 2003. The Copper-Iron Chronicles: The story of an intimate relationship. *Biometals*. 16:9-40.
- Gönül M, Çakmak SK, Soylu S, Kılıç A, Gül Ü. 2010. Serum vitamin B12, folate, ferritin and iron levels in Turkish patients with vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 76: 448.
- Gonul M, Cakmak SKC, Oguz D, Gul UI, Kilic S. 2012. Profile of vitiligo patients attending a training and research hospital in Central Anatolia: A retrospective study. *Journal of Dermatology*. 39:156-9.
- Halder RM, Taliaferro SJ. 2008. Vitiligo. Dalam: Wolff K dkk, editor. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill Inc. pp. 616-22.
- Mansur AT, Aydangoz AI, Goktay F, Atalay S. 2010. Serum iron and ferritin levels in patients with vitiligo. *Türkderm*. 44:153-5.
- Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos A, dkk. 2012. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 66: 954-8.
- Onwuka SK, Avwioro OG, Olaifa AK. 2000. Preliminary observations on trace element contents of the skin and West African Dwarf (WAD) Goat. *Afr. J. Biomed. Res*. 3:149-52.
- Rekam Medik (RM) Data Kunjungan Pasien Rawat Jalan Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2009-2011.